

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2002-97158  
(P2002-97158A)

(43) 公開日 平成14年4月2日 (2002. 4. 2)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	データベース <sup>*</sup> (参考)
A 6 1 K 45/00		A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
	31/19	31/19	4 C 2 0 6
A 6 1 P 25/16		A 6 1 P 25/16	

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号	特願2001-216132 (P2001-216132)	(71) 出願人	000183983 小野薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
(22) 出願日	平成13年7月17日 (2001. 7. 17)	(72) 発明者	糸山 泰人 宮城県仙台市青葉区貝ヶ森6丁目1番28号
(31) 優先権主張番号	特願2000-216763 (P2000-216763)	(72) 発明者	加藤 宏之 宮城県仙台市青葉区国見ヶ丘2丁目5番7号
(32) 優先日	平成12年7月18日 (2000. 7. 18)	(72) 発明者	荒木 勉 宮城県仙台市青葉区貝ヶ森3丁目12番43号
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	100081086 弁理士 大家 邦久 (外1名)

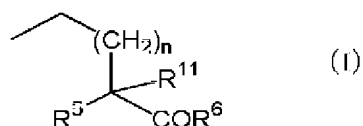
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アストロサイト機能改善剤を有効成分として含有するパーキンソン病治療剤

## (57) 【要約】

【構成】 アストロサイト機能改善剤を有効成分として含有するパーキンソン病、パーキンソン症候群の治療および／または予防剤。アストロサイト機能改善剤としては一般式 (I) で示される化合物 (式中の記号は明細書に記載の通り。)、中でも (R) - 2-プロピルオクタノ酸、その非毒性塩またはその水和物が好ましい。

## 【化1】



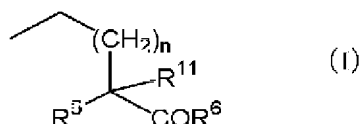
【効果】 アストロサイト機能改善剤はパーキンソン病・パーキンソン症候群に治療効果を有する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 アストロサイト機能改善剤を有効成分とするパーキンソン病、またはパーキンソン症候群の治療および／または予防剤。

【請求項2】 アストロサイト機能改善剤が、一般式 (I)

【化1】



(式中、 $R^6$ は、ヒドロキシ基、C1～4のアルコキシ基、フェニル基1個で置換されたC1～4のアルコキシ基、または、 $NR^9R^{10}$ 基(基中、 $R^9$ および $R^{10}$ は、それぞれ独立して(i)水素原子、(ii)C1～4のアルキル基、(iii)フェニル基、(iv)C1～4のアルコキシ基またはカルボキシル基で置換されているフェニル基、(v)窒素原子1個含有する4～7員の複素環、または(vi)フェニル基で置換されているC1～4のアルキル基、C1～4のアルコキシ基またはカルボキシル基で置換されているフェニル基で置換されているC1～4のアルキル基、または窒素原子を1個含有する4～7員の複素環で置換されているC1～4のアルキル基、(vii)それらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子を1または2個含有する4～7員の複素環、または窒素原子と酸素原子を1個ずつ含有する4～7員の複素環、または(viii)それらが結合する窒素原子と一緒に、アミノ酸残基を表わす。)で示される基を表わす。)を表わし、(1)  $n$ は、1を表わし、 $R^{11}$ は、水素原子を表わし、 $R^5$ は、(1個の炭素原子が1～3個のフッ素原子で置換されているC1～10のアルキル)  $-CH_2-$ 基を表わし(ただし、 $R^5$ は、 $F-(CH_2)_5-$ 、 $F-(CH_2)_6-$ 、 $F-(CH_2)_7-$ 、 $F_3C-(CH_2)_2-$ で示される基は表わさない。)、または(2)  $n$ は、0または1を表わし、 $R^{11}$ は、水素原子または塩素原子を表わし、 $R^5$ は、C3～10のアルキル基、C3～10のアルケニル基、C2～10のアルコキシ基、C2～10のアルキルチオ基、C3～7のシクロアルキル基、フェニル基、フェノキシ基、 $F-(CH_2)_m$ 基(基中、 $m$ は5～7の整数を表わす。)、 $F_3C-(CH_2)_2$ 基、(塩素原子1または2個で置換されているC2～10アルキル)  $-CH_2-$ 基、(C1～4アルコキシ基、C3～7のシクロアルキル基、フェニル基またはフェノキシ基から選ばれる1または2個の置換基で置換されているC1～5のアルキル)  $-CH_2-$ 基を表わすか、または $R^5$ は、 $R^{11}$ と一緒にC3～10のアルキリデン基を表わす。)で示される化合物、その非毒性塩、またはその水和物である請求項1記載のパーキンソン病、またはパーキンソン症候群の治療および／または予防剤。

【請求項3】 アストロサイト機能改善剤が、一般式 (I) で表わされる化合物のうち、 $n$ が1であり、 $R^{11}$ が水素原子、 $R^5$ がC3～10のアルキル基、 $R^6$ がヒドロキシ基である化合物、その非毒性塩、またはその水和物である請求項1または2記載のパーキンソン病、またはパーキンソン症候群の治療および／または予防剤。

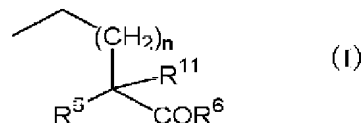
【請求項4】 アストロサイト機能改善剤が、(R)-2-プロピルオクタン酸、その非毒性塩、またはその水和物である請求項1または2記載のパーキンソン病、またはパーキンソン症候群の治療および／または予防剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はパーキンソン病の治療剤に関する。さらに詳しくは、一般式 (I)

【化2】



(式中の記号は後記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、その非毒性塩、またはその水和物からなるアストロサイト機能改善剤を有効成分として含有するパーキンソン病ならびにパーキンソン症候群の治療および／または予防剤に関する。

【0002】

【発明の背景】パーキンソン病は神経変性疾患であり、厚生省から特定疾患に指定されている疾患である。パーキンソン病は、臨床的症狀として、1) 振戦、2) 無動、3) 筋強剛の三つの大きな特徴的症狀を呈する。患者の脳でドーパミン含有量が低下していることが知られてから、何らかの理由で、脳内ドーパミンが減少することが直接の原因であると考えられている。そのため、ドーパミン自体を投与したり、ドーパミンの代謝を抑制したり、ドーパミンのアゴニストを用いたりすることによる治療が、現在行なわれている。

【0003】パーキンソン病の治療薬は、いくつか知られている。代表的なものとしては、L-ドーパ(ドーパミンの前駆体)、L-ドーパ/ドーパカルボキシラーゼ阻害剤の合剤、ドーパミンアゴニスト、抗コリン剤、ドーパミン放出促進剤(アマンタジン等)、モノアミンオキシダーゼB阻害剤(セレギリン等)等がある。しかしながら、長期投与による薬効の減退、副作用、病気の進行を抑制できない等の問題があり、十分な効果を得るには至っていなかった。また、パーキンソン症候群とは、パーキンソン病を含めてパーキンソン病類似の病状(上記の三つの病状)を示す神経疾患の一群に対してつけられた症状名である。

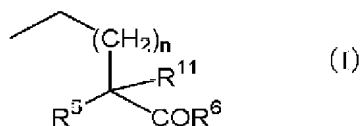
【0004】一方、特開平7-316092号には、一般式 (I) で示される化合物が、脳機能改善(特にアストロサイト機能改善)作用を有し、そのため、アルツハイマ

一病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、オリブ橋小脳萎縮症、脳卒中や脳外傷後の神経機能障害、多発性硬化症、星状膠細胞腫、髄膜炎、脳腫瘍、クロイツフェルトーヤコブ病、エイズ痴呆等の治療および予防に有用である旨記載されている。

【0005】

【発明の開示】本発明は、一般式 (I)

【化3】



(式中、 $R^6$ は、ヒドロキシ基、C1～4のアルコキシ基、フェニル基1個で置換されたC1～4のアルコキシ基、または、 $NR^9R^{10}$ 基(基中、 $R^9$ および $R^{10}$ は、それぞれ独立して(i)水素原子、(ii)C1～4のアルキル基、(iii)フェニル基、(iv)C1～4のアルコキシ基またはカルボキシル基で置換されているフェニル基、(v)窒素原子1個含有する4～7員の複素環、または(vi)フェニル基で置換されているC1～4のアルキル基、C1～4のアルコキシ基またはカルボキシル基で置換されているフェニル基で置換されているC1～4のアルキル基、または窒素原子を1個含有する4～7員の複素環で置換されているC1～4のアルキル基、(vii)それらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子を1または2個含有する4～7員の複素環、または窒素原子と酸素原子を1個ずつ含有する4～7員の複素環、または(viii)それらが結合する窒素原子と一緒に、アミノ酸残基を表わす。)で示される基を表わす。)を表わし、(1)  $n$ は、1を表わし、 $R^{11}$ は、水素原子を表わし、 $R^5$ は、(1個の炭素原子が1～3個のフッ素原子で置換されているC1～10のアルキル)  $-CH_2-$ 基を表わし(ただし、 $R^5$ は、 $F-(CH_2)_5-$ 、 $F-(CH_2)_6-$ 、 $F-(CH_2)_7-$ 、 $F_3C-(CH_2)_2-$ で示される基は表わさない。)、または(2)  $n$ は、0または1を表わし、 $R^{11}$ は、水素原子または塩素原子を表わし、 $R^5$ は、C3～10のアルキル基、C3～10のアルケニル基、C2～10のアルコキシ基、C2～10のアルキルチオ基、C3～7のシクロアルキル基、フェニル基、フェノキシ基、 $F-(CH_2)_m-$ 基(基中、 $m$ は5～7の整数を表わす。)、 $F_3C-(CH_2)_2-$ 基、(塩素原子1または2個で置換されているC2～10アルキル)  $-CH_2-$ 基、(C1～4アルコキシ基、C3～7のシクロアルキル基、フェニル基またはフェノキシ基から選ばれる1または2個の置換基で置換されているC1～5のアルキル)  $-CH_2-$ 基を表わすか、または $R^5$ は、 $R^{11}$ と一緒にC3～10のアルキリデン基を表わす。)で示される化合物、その非毒性塩、またはその水和物からなるアストロサイト機能改善剤からなるパーキンソン病、またはパー

キンソン症候群の治療および/または予防剤に関する。

【0006】一般式 (I) で示される化合物は、アストロサイトの機能改善作用を有し、そのため、アルツハイマー病等に有効であることが、特開平7-316092号に記載されているが、パーキンソン病、パーキンソン症候群に有効であるとの記載はない。パーキンソン病において、リアクティブアストロサイトの存在は、確認されているが (Greenfield's Neuropathology, 6th edition, Graham DL, Lantos PL (eds), Arnold, London, 1997)、病気の原因であるのか、結果であるのかは、現在確定されていない。今回、一般式 (I) で示される化合物が、in vivo 実験 (パーキンソン病モデル) において有効であることが初めて確認された。

【0007】本発明に用いられる、アストロサイト機能改善剤のうち、より好ましい態様は、(R)-2-プロピルオクタン酸、その非毒性塩である。しかしながら、本発明における代表的な化合物である(R)-2-プロピルオクタン酸のみならず、一般式 (I) で示される化合物は、アストロサイトの機能改善作用を有するので、パーキンソン病に有効であることは十分予測されることである。

【0008】一般式 (I) で示される化合物は、それ自身が公知であるか、または特開平7-316092号、W000/48982号明細書記載の方法により製造することができる。

【0009】本発明に用いられる化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は、毒性のない水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン(テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩が挙げられる。特に好ましくは、ナトリウム塩である。

【0010】本発明に用いられる化合物は、公知の方法で相当する酸付加塩に変換される。酸付加塩は、毒性のない水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。本発明化合物またはその塩は、公知の方法により、水和物に変換される。

【0011】

【本発明化合物の薬理活性】一般式(Ⅰ)で示される本発明化合物は、アストロサイト機能改善作用を有し、後述するように、パーキンソン病モデルにおいて有効であり、そのため、パーキンソン病およびパーキンソン症候群に有効であると考えられる。

#### 【0012】

【毒性】一般式(Ⅰ)で示される本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。例えば、イヌを用いた単回静脈内投与では、(R)-2-アプロピルオクタン酸は、100mg/kgで死亡例が見られなかった。

#### 【0013】

【医薬品への適用】本発明に用いられるアストロサイト機能改善剤、その塩またはその水和物は、パーキンソン病およびパーキンソン症候群の治療および/または予防に有用である。本発明に用いられるアストロサイト機能改善剤、その塩またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、0.1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与(好ましくは、静脈内投与)されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

【0014】もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。また、口腔内に挿入付着させる含嗽剤、舌下剤等も含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

【0015】このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収される物質のカプセルも包含され

る。

【0016】経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

【0017】非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80(登録商標)等)、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

#### 【0018】

【実施例】以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1: MPTP投与による実験的パーキンソン病モデルを用いた本発明化合物の改善効果

#### 【実験】

C57系雄性マウス(体重20~28g)6~12匹を1群として用いた。無麻酔下、マウスにMPTP(10mg/kg; 1-メチル-4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン塩酸塩)を1時間間隔で、4回腹腔内投与した(Brain Res. 824, 224-231(1999))。この様にして作製したモデルに、本発明化合物A((R)-2-アプロピルオクタン酸)を1、6、24、48時間後に投与し、最終投与後3日目にマウスの線条体を採取した。線条体は、重量を測定後、直ちに凍結保存した。常法により、線条体中のドーパミンおよびドーパック(DOPAC; 3, 4-ジヒドロキシフェニル酢酸)の含有量をHPLCにて測定し、評価した結果を表1に示す。

【0019】検定は、MPTP単独投与群に対して、ダネット多重比較検定(両側)を用いて行なった。表中の値は、平均値±標準偏差で表わしている。

#### 【0020】

#### 【表1】

	ドーパミン量 $\mu\text{g/g}$	DOPAC量 $\mu\text{g/g}$
コントロール (生理食塩水)	13.32 $\pm$ 2.34**	2.50 $\pm$ 0.38**
本発明化合物A 30mg/kg	12.17 $\pm$ 1.41**	2.97 $\pm$ 0.49**
MPTP	2.96 $\pm$ 2.07	1.40 $\pm$ 0.78
MPTP + 本発明化合物A 3mg/kg	4.13 $\pm$ 1.48	1.30 $\pm$ 0.31
MPTP + 本発明化合物A 10mg/kg	5.45 $\pm$ 2.00*	2.07 $\pm$ 0.77
MPTP + 本発明化合物A 30mg/kg	6.75 $\pm$ 2.72**	2.26 $\pm$ 0.52*

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$

【0021】[考察] MPTP単独投与群との比較で、MPTP+本発明化合物投与群は、有意にかつ用量依存的にドーパミン含有量およびドーパック含有量を増加させた。また、本発明化合物単独投与群は、コントロールとほぼ同様の値を示し、単独作用がないことが確認された。また、本発明化合物は処置後投与で有効であり、従

来なかった画期的な薬剤であると言える。

【0022】製剤例1：カプセル剤の製造  
(R)-2-プロピルオクタン酸(1g)をゼラチンカプセルに封入することで、有効成分を100mg含有するカプセル剤10個を得た。

---

フロントページの続き

Fターム(参考) 4C084 AA17 NA14 ZA022  
4C206 AA01 AA02 DA02 DA03 MA01  
MA04 NA14 ZA02